

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.  
8. Jg., S. 387—390, Juli 1970

## Renale Ausscheidungsbedingungen von Nickel beim Menschen

*Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen, IV. Mitteilung*

Von D. P. MERTZ, R. KOSCHNICK und G. WILK

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br. und dem Chemischen Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart*

(Eingegangen am 5. Januar 1970)

An erwachsenen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit normaler oder unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion werden die renalen Ausscheidungsverhältnisse von Ni bei verschiedenen Diuresezuständen geprüft. Die Bestimmung von Ni erfolgt mittels Emissionsspektralanalyse. Im antidiuretischen Zustand werden von nierengesunden und nierenkranken, aber nicht niereninsuffizienten Personen bei einem Harnminutenvolumen von  $1,08 \pm 0,72$  ml/4,27  $\pm$  4,79 ng Nickel/Min., bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, ausgeschieden. Während Antidiurese nimmt die Nickelausscheidung hochsignifikant mit dem Harnzeitvolumen zu. Bei indifferentem Harnfluß von  $4,43 \pm 2,11$  ml/Min., beträgt die mittlere renale Nickelausscheidung  $29,7 \pm 31,2$  ng/Min. Noch stärker ist die Nickelausscheidung während osmotischer Diurese mit hypertoner Mannit-Lösung. Bei einem mittleren Harnminutenvolumen von  $23,5 \pm 7,2$  ml beläuft sich hierbei die mittlere Nickelausscheidung auf  $84,2 \pm 94,6$  ng/Min. Die große Variabilität der Nickelausscheidung innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen kann nicht auf den unterschiedlichen Funktionszustand der Nieren zurückgeführt werden. Bis zu einer Einschränkung der Inulin-Clearance auf Werte von weniger als 40 ml/Min. und einer Herabsetzung der PAH-Clearance auf Werte von weniger als 200 ml/Min. verhält sich die renale Nickelausscheidung weitgehend unabhängig von den nierenhämodynamischen Meßgrößen. Vielmehr scheint die Nickerexposition individuell sehr unterschiedlich zu sein. Es wird empfohlen, die hohe Wirksamkeit der renalen Ausscheidungsmechanismen für Nickel bei Nickelintoxikationen therapeutisch auszunutzen. Anhalt für eine sichere Erhöhung der Nickelausscheidung im Harn von Patienten mit essentieller Hypertension findet sich nicht.

### *The renal excretion of nickel by humans. Studies on the metabolism of trace elements, IV*

The renal excretion of Ni under varying conditions of diuresis was investigated in adults of both sexes with normal and variously decreased kidney function. Ni was determined by emission spectrophotometry. In the antidiuretic state, the excretion of Ni by healthy persons and by kidney patients, but not by persons with kidney insufficiency, was  $4.27 \pm 4.79$  ng Ni/min per  $1.08 \pm 0.72$  ml/min of urine, for a body surface area of 1.73 m<sup>2</sup>. During antidiuresis the excretion of nickel increased and showed a very close correlation with the urine volume. At an indifferent urine flow of  $4.43 \pm 2.11$  ml/min, the average renal nickel excretion was  $29.7 \pm 31.2$  ng/min. In osmotic diuresis with hypertonic mannitol solution, the excretion of Ni is even higher; with an average urine volume of  $23.5 \pm 7.2$  ml/min, the average Ni excretion is  $84.2 \pm 94.6$  ng/min. The great variability of Ni excretion within the individual experimental groups cannot be related to the different functional states of the kidneys. The renal excretion of Ni is largely independent of the kidney haemodynamic values down to less than 40 ml/min with restricted inulin clearance and up to 200 ml/min with reduced PAH-clearance: Ni excretion appears to be very subject to variation between individuals. It is recommended that this highly active renal excretory mechanism for Ni be used therapeutically in Ni poisoning. There is no evidence for an increase of Ni excretion in the urine of patients with essential hypertension.

Nickel gehört zu den Spurenelementen. In der Erdkruste kommt Nickel nicht als Metall, sondern nur in Form von Verbindungen vor (1). Über den Boden gelangt es in Pflanzen und Tiere. Teilweise ist Nickel im Rohpetroleum neben Vanadium[II] in Prophyryinkomplexen gebunden (2). Ebenso wie Cu[II] kann Ni[II] bei der Komplexbildung mit Peptiden den Wasserstoff der Aminogruppe ersetzen (3). Vermutlich spielen Ni-Ionen bei der Stabilisierung eines labilen Faktors der Blutgerinnung eine Rolle (4). Unter Umständen werden größere Mengen von Ni[II] beim Rauchen aufgenommen. In filterlosen Zigaretten wies man durchschnittlich  $1,99 \mu\text{g}$  Ni[II] nach (5). Zufuhr größerer Mengen von Ni mit der Atemluft kann zur Tumorbildung führen (6). Mit Histamin bildet Ni[II] einen Komplex (7).

Die tägliche Aufnahme von Ni mit der Nahrung wird auf 0,3 bis 0,5 mg geschätzt (8). Blutnickelkonzentrationen bis  $11 \mu\text{g}/100$  ml gelten als normal. Nach CLUETT und YOZ (9) soll der Nickelgehalt im menschlichen Blut zwischen 13,8 und  $48,7 \mu\text{g}/100$  ml schwanken. Der von

diesen Autoren angegebene Plasmawert liegt zwischen 10,0 und  $25,8 \mu\text{g}/100$  ml, die in den Erythrocyten gemessene Konzentration zwischen 15,5 und  $40,5 \mu\text{g}/100$  ml. Neuere Messungen ergaben einen Blutspiegel von 0,9 bis  $45,5 \mu\text{g}/100$  ml mit einem Mittelwert von  $3,0 \mu\text{g}/100$  ml (10). MERTZ und Mitarbeiter (11) fanden einen mittleren Serumwert von Ni von  $0,78 \mu\text{g}/100$  ml mit einem Schwankungsbereich von 0,06 bis  $4,60 \mu\text{g}/100$  ml.

Die Ausscheidung von Ni erfolgt auf renalem und fäkalem Wege. Normalerweise soll die Harnkonzentration  $1,1 \pm 0,85 \mu\text{g}$  Ni/100 ml, in Vergiftungsfällen bis  $41 \mu\text{g}/100$  ml nach 5 Tagen betragen (12). Nach anderen Angaben werden Harnkonzentrationen von Ni bis  $10 \mu\text{g}/100$  ml als normal angesprochen (13). Hinweise auf das Verhalten der renalen Ausscheidung von Ni während verschiedener Diuresezustände und in Abhängigkeit von nierenhaemodynamischen Meßgrößen konnten wir in der Literatur nicht ausfindig machen. Wir berichten hier über das Ergebnis diesbezüglicher eigener Untersuchungen.

## Methodik

### Untersuchungsgut

Die Untersuchungen fanden an 35 Männern und 16 Frauen im Alter zwischen 14 und 61 Jahren statt. Die Nierenfunktion der Probanden war entweder normal oder in unterschiedlichem Grade eingeschränkt. Bei 11 Personen fand sich keine Störung der Herz-, Leber-, Nieren-, Kreislauf- und endokrinen Funktionen. 19 Patienten hatten eine chronische Glomerulonephritis, einer davon ein nephrotisches Syndrom. In je 10 Fällen bestand eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis oder eine essentielle Hypertension. 1 Patient hatte eine akute Glomerulonephritis.

### Versuchsverfahren

Die Versuche fanden unter denselben Bedingungen und Anwendung derselben analytischen Methoden statt, wie die vorausgegangenen Studien über die renale Ausscheidung von Eisen (14) und Kobalt (15). Serienmäßig wurden bei jeder Versuchsperson im Nüchternzustand die Clearance- und Ausscheidungswerte von Inulin, *p*-Aminohippursäure (PAH) und von Nickel in verschiedenen langen Perioden bestimmt. Der Urin wurde durch Einführen eines Einmal-Plastik-Katheters in die Blase gewonnen und in spurenelementfreien Plastikgefäßen aufgefangen. Inulin bestimmten wir nach ROE und Mitarbeiter (16), PAH nach der von Czok und Mitarbeitern (17) angegebenen Methode, Nickel nach dem von uns früher mitgeteilten emissionsspektrographischen Verfahren (18).

### Versuche bei indifferentem Harnfluß

Diese Untersuchungen fanden an 15 Männern und 14 Frauen im Alter zwischen 14 und 61 Jahren statt. Von den Probanden hatten 10 eine chronische Glomerulonephritis, 9 eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis, 5 Personen waren gesund. Bei 4 Patienten stellten wir eine essentielle Hypertension und bei einem Patienten eine akute Glomerulonephritis fest. Alle Versuchspersonen tranken nach 12stdg. Fasten 90 Min. vor Versuchsbeginn morgens innerhalb von 15–30 Min. 6–10 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht. Um die in der ersten Versuchsstunde auftretende Grunddiurese möglichst konstant zu halten, ließen wir im Bedarfsfall halbstündlich 1–3 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht nachtrinken. Die Clearance-Perioden dauerten stets 30 Min.

### Versuche während Oligurie und Hydropenie

Die Versuchsgruppe setzte sich aus 9 Männern im Alter zwischen 17 und 55 Jahren zusammen. Je 3 Patienten hatten eine chronische Glomerulonephritis bzw. eine essentielle Hypertension, 2 Probanden waren gesund, 1 Patient hatte eine chronisch rezidivierende Pyelonephritis. Von 12 Uhr mittags am Vorversuchstage an wurde bei völligem Flüssigkeitsentzug eine Trockenkost verabfolgt. Vor Versuchsbeginn wurde 12 Stdn. gefastet. Am Abend des Vortages injizierten wir allen Patienten eine Ampulle Depot-Pitressin (in ölgiger Lösung) mit 5 IE antidiuretischem Hormon. Die Versuchsperioden dauerten jeweils 60 Min.

### Versuche während osmotischer Diurese mit hypertoner Mannit-Lösung

Ebenfalls bei 9 Männern, und zwar 4 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, 3 Patienten mit essentieller Hypertension und 2 gesunden Personen erzeugten wir durch intravenöse Infusion von 5–25 ml/Min. einer 12proz. Mannitlösung eine osmotische Diurese. 30–45 Min. nach dem Start der Infusion begannen fortlaufende Perioden von 20 Min. Dauer.

### Versuche bei Wasserdiurese

Bei 2 Männern und 2 Frauen im Alter zwischen 15 und 51 Jahren (2 gesunde Personen, 2 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, davon einer mit nephrotischem Syndrom) induzierten wir eine Wasserdiurese, indem wir am Morgen des Versuchstages zunächst 15–30 ml/kg Körpergewicht Flüssigkeit trinken ließen und anschließend während der gesamten Versuchszeit in Abstän-

den von 30 Min. je 3–7 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht zusätzlich anboten.

Alle Probanden erhielten 3–4 Tage vor der Untersuchung eine standardisierte Diät. Die tägliche Zufuhr von Natrium belief sich auf 40–70 mVal, diejenige von hochwertigem Protein auf 0,5 bis 1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kost war vitaminreich und kalorisch ausreichend. Die Kaliumzufuhr wurde nicht beschränkt. Clearance-Werte und Ausscheidungsraten für Ni sind auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche bezogen. — Die statistische Auswertung der Meßreihen erfolgte nach der t-Verteilung (STUDENT).

## Ergebnisse

Im antidiuretischen Zustand werden von nierengesunden und nierenkranken, aber nicht niereninsuffizienten Personen bei einem Harnminutenvolumen von  $1,08 \pm 0,72$  ml/4,27  $\pm$  4,79 (Standardabweichung) ng Nickel/Min., bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, ausgeschieden. Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, steigt die

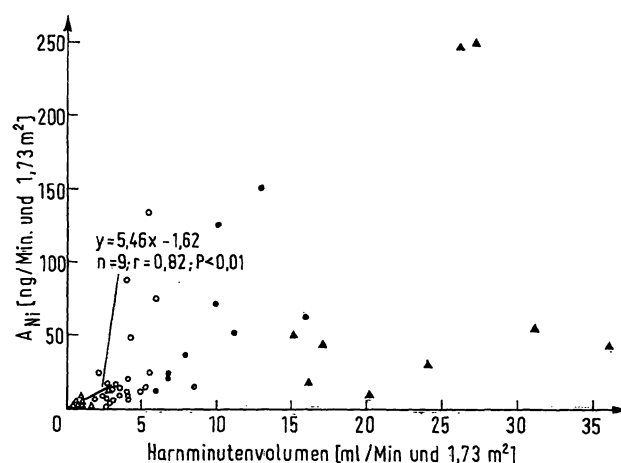


Abb. 1

Die renale Ausscheidung von Nickel ( $A_{Ni}$ ) in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen unter verschiedenen Diuresebedingungen. Regressionsgerade zwischen Harnminutenvolumen und renaler Nickelausscheidung bei Antidiurese

△ = Antidiurese      ▲ = osmotische Diurese  
■ = Wasserdiurese      ○ = indifferent Harnfluß

Nickelausscheidung während Antidiurese signifikant mit dem Harnzeitvolumen an ( $P < 0,001$ ).

Bei indifferentem Harnfluß, der hier einem mittleren Harnminutenvolumen von  $4,43 \pm 2,11$  ml, wiederum bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, entspricht, beträgt die mittlere renale Nickelausscheidung 29,7 ng/Min. mit einer Standardabweichung von  $\pm 31,2$  ng/Min. Nach Abbildung 1 läßt sich in diesem Diuresebereich kein statistischer Zusammenhang zwischen Harnzeitvolumen und Nickelausscheidung nachweisen. Während osmotischer Diurese beläuft sich die mittlere Nickelausscheidung auf  $84,2 \pm 94,6$  ng/Min. bei einem mittleren Harnminutenvolumen von  $23,5 \pm 7,2$  ml, jeweils bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Es besteht keine signifikante Abhängigkeit der Nickelausscheidung vom Harnzeitvolumen. Bei Wasserdiurese fallen die Ausscheidungswerte für Nickel in den bei osmotischer Diurese üblichen Bereich (vgl. Abb. 1).

Trotz ihrer zum Teil beträchtlichen numerischen Größe sind die Differenzen der Mittelwerte für die Nickelausscheidung zwischen Antidiurese und indifferentem

Harnfluß, zwischen Antidiurese und osmotischer Diurese sowie zwischen indifferentem Harnfluß und osmotischer Diurese nur schwach statistisch gesichert ( $P$  bei den zuerst genannten Beziehungen jeweils  $< 0,05$ , bei der dritten Beziehung  $< 0,02$ ). Dagegen sind die Differenzen der Harnminutenvolumina mit  $P < 0,001$  jeweils hochsignifikant.

Es ist möglich, daß die Variabilität der Nickelausscheidung innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen auf der Inhomogenität unseres Untersuchungsgutes beruht. Wie jedoch Abbildung 2 zeigt, ist die renale Nickelausscheidung

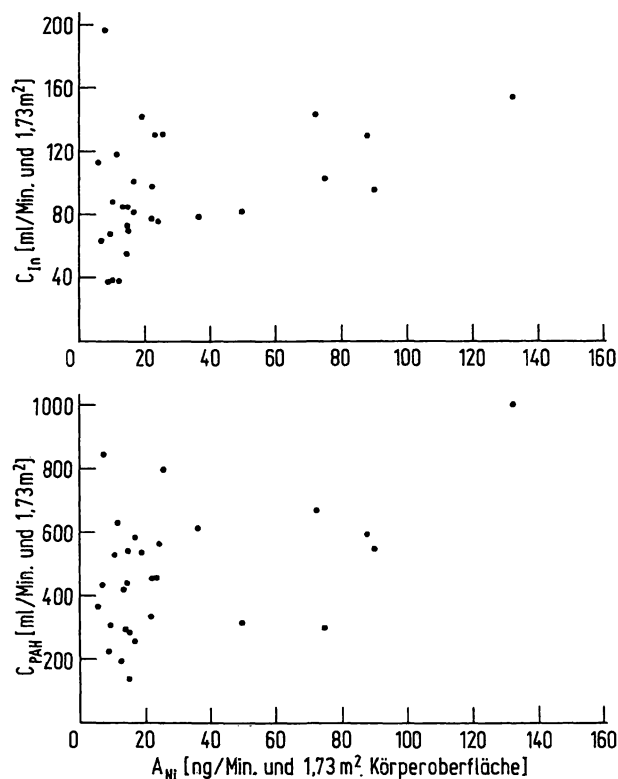


Abb. 2

Verhalten der renalen Ausscheidung von Nickel ( $A_{Ni}$ ) im Vergleich zu den Clearancewerten von Inulin ( $C_{IN}$ ) und PAH ( $C_{PAH}$ ) bei indifferentem Harnfluß

bei nierensuffizienten Personen weitgehend unabhängig vom Verhalten der nierenhämodynamischen Meßgrößen. Diese Feststellung trifft für eine Einschränkung der Inulin-Clearance bis auf Werte von weniger als 40 ml/Min. und eine Herabsetzung der PAH-Clearance auf Werte von weniger als 200 ml/Min. zu. Infolgedessen kann die große Schwankungsbreite der Nickelausscheidung nicht auf den unterschiedlichen Funktionszustand der Nieren zurückgeführt werden. Sehr viel wahrscheinlicher ist der Umstand, daß die Nickelexposition individuell unterschiedlich gewesen ist. Nach den eingangs zitierten Befunden ist es denkbar, daß sich solche Unterschiede bereits zwischen Rauchern und Nichtrauchern bemerkbar machen.

## Diskussion

Normalerweise wird die Wasserökonomie des Organismus durch Bildung eines nahezu maximal konzentrierten Harnes optimal gehalten. Macht man die bei den

verschiedenen Diurese-Zuständen gefundenen Mittelwerte der Nickelausscheidung zum Ausgangspunkt weiterer Überlegungen, so läßt sich für einen quasi antidiuretischen Zustand mit einem mittleren Harnzeitvolumen von 1,08 ml/Min. ein mittlerer Tagesausscheidungswert von 6,15 µg Nickel hochrechnen. Diese Menge liegt in der Größenordnung, wie wir sie in der Einleitung als Normalmaß zitiert haben. Die Vergleichswerte bei indifferentem Harnfluß und osmotischer Diurese erreichen mit durchschnittlich 42,67 und 121,25 µg täglich ein Niveau, das in toxikologischen Fällen vom therapeutischen Standpunkt aus einiges Interesse beanspruchen kann. Für gewöhnlich sind Intoxikationen mit Nickel selten (19). Sie betreffen vorwiegend Respirationsorgane, Gastrointestinaltrakt und cardiovasculäres System. Nickelionen können ebenso wie Kobaltionen durch kompetitive Verdrängung von Calciumionen die Kontraktilität des Warmblütermyocards selektiv blockieren (20). Bei Nickelintoxikationen wird empfohlen, die Nickelausscheidung durch Gaben von 2,3-Dimercaptopropanol zu fördern (21). Unsere Versuchsergebnisse zeigen, daß man die Ausscheidung von Nickel bereits durch Induktion einer leichten Wasserdurese und mehr noch durch Erzeugung einer osmotischen Diurese enorm verstärken kann. Mit der hohen Wirksamkeit der renalen Ausscheidungsmechanismen für Nickel mag auch die Tatsache in Zusammenhang stehen, daß in den meisten Organen des erwachsenen menschlichen Organismus (Aorta, Gehirn, Herz, Nieren, Leber, Lungen, Ovarien, Pankreas, Prostata, Milz und Hoden) ein Nickelgehalt von weniger als 5 µg/g Asche gefunden wurde (22, 23).

SCHROEDER (24) berichtete, daß die renale Ausscheidung von Ni[II] bei Hochdruckkranken erhöht sein soll. Wir konnten uns davon in den vorliegenden Untersuchungen nicht überzeugen. Beispielsweise betrug die pro Minute im Harn ausgeschiedene Nickelmenge im antidiuretischen Zustand bei 2 Normalpersonen 0,57 und 7,37 ng, diejenige von 3 Patienten mit essentieller Hypertension 2,38, 2,69 und 15,7 ng. Während indifferentem Harnfluß schwankte die Nickelausscheidung bei 5 gesunden Personen zwischen 7,4 und 132,0 ng/Min., diejenige bei Patienten mit essentieller Hypertension zwischen 114 und 25,4 ng/Min. Auch bei osmotischer Diurese lagen die Ausscheidungswerte für Nickel bei Hochdruckkranken innerhalb des großen Schwankungsbereiches der Nickelausscheidung von gesunden Personen, nämlich zwischen 12,0 und 250,0 ng/Min.

Somit ist die interindividuelle Ausscheidung von Nickel im menschlichen Harn unter normalen und definierten pathophysiologischen Bedingungen durchaus nicht so uniform und konstant, wie PERRY und PERRY (25) kürzlich dargelegt haben. Übrigens stellten diese Autoren keinen Einfluß von Veränderungen des Urin-pH-Wertes und der Tagesharnmenge zwischen 700 und 4200 ml auf die Nickelkonzentration des Harns fest. Für gewöhnlich wich die in dieser Studie an verschiedenen Tagen bestimmte Nickelkonzentration im 24-Stunden-Harn höchstens um 30% vom individuellen Mittelwert ab.

## Literatur

1. BERSIN, TH., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (1963). —
2. HOWE, W. W. und A. R. WILLIAMS, J. chem. Engng. China 5, 106 (1960). —
3. BERSIN, TH., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (1963).
4. LEIKIN, S. und S. P. BESSMAN, J. Hemat. 11, 916 (1956). —
5. BERSIN, TH., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (1963). —
6. GILMORE, J. P. W., Cancer Res. 22, 152, 158 (1962). —
7. HATEM, S., Presse méd. Paris 68, 981 (1960). —
8. SUNDERMANN, F. W. und J. F. KINCAID, J. Amer. Med. Ass. 155, 889 (1954). —
9. CLUETT, M. L. und J. H. YOE, Analytic. Chem. 29, 1265 (1957). —
10. IMBUS, H. R., J. CHOLAK, L.-H. MILLER und T. STERLING, Arch. environm. Hlth. 6, 286 (1963). —
11. MERTZ, D. P., G. WILK und R. KOSCHNICK, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 74, 600 (1968). —
12. SUNDERMANN, F. W. und J. F. KINCAID, J. Amer. Med. Ass. 155, 889 (1954). —
13. WIRTH, W., G. HECHT und C. GLOXHUBER, Toxikologie-Fibel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1967). —
14. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK und G. WILK, diese Z. 7, 1 (1969). —
15. MERTZ, D. P., G. WILK und R. KOSCHNICK, diese Z. 8, 30 (1970). —
16. ROE, J. H., J. H. EPSTEIN und N. P. GOLDSTEIN, J. biol. Chemistry 178, 839 (1949). —
17. CZOK, G., W. KREIENBERG und D. MERTZ, Klin. Wschr. 30, 227 (1952). —
18. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK, G. WILK und K. PFÄILSTICKER, diese Z. 6, 171 (1968). —
19. WIRTH, W., G. HECHT und C. GLOXHUBER, Toxikologie-Fibel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1967). —
20. KAUFMANN, R. und A. FLECKENSTEIN, Pflügers Arch. Physiol. 282, 290 (1965). —
21. SUNDERMANN, F. W. und J. F. KINCAID, J. Amer. Med. Ass. 155, 889 (1954). —
22. TIPTON, I. H., in: Metal-Binding in Medicine, ed. by M. J. Seven, J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1960). —
23. RADINO, G., Arch. sc. med., Torino 109, 362 (1960).
24. SCHROEDER, H. A., Mechanisms of hypertension, C. C. Thomas, Springfield, Ill., (1957). —
25. PERRY, H. M. jr. und E. F. PERRY, J. Clin. Invest. 38, 1452 (1959).

Prof. Dr. D. P. Mertz  
Med. Univ. Poliklinik  
78 Freiburg i. Brsg.  
Hermann-Herder-Str. 6